

# SUB CHRONIC TOXICITY TEST FROM ALKOHOL EXTRACT PALIASA LEAVES (*Kleinhovia Hospita Linn*) TO HEPAR/LIVER AND KIDNEY OF EXPERIMENTAL MICE

Rafizlar\*

## Abstract

*Paliasa leaves used to be a traditional medicine for hepatic/ lever disease, so need to maintain the secure & health from the user of this medicine, the aim of the research is to find the dava of ub chronic toxicity from 70 % alcohol extract paliasa leaves for experimental mice. The research use amount 30 of 40 months white male mice wistar strain, which have weight in average (SD) about  $208,75 \pm 17,47$  gr. The extract was given by oral throught the spuit for 12 weeks ( 3 months) for every mice. After that, all of mice had been killed by ether liquid, and for histology examination, the blood had been taken from the mice's heart, liver & kidney. The research had been conduct with completed random design includes 5 treatments & 6 repeats. Each treatment includes give the mice aquades with dosage 0 mg/kg body weight (control) for 1<sup>st</sup> group paliasa leaves extract with dosage 250 mg/kg body weight for 2<sup>nd</sup> group, 3<sup>rd</sup> group with dosage 500 mg/kg body weight, 4<sup>th</sup> group with dosage 750 mb/kg body weight & for 5<sup>th</sup> group with dosage 1000 mg/kg body weight. SGOT, SGPT, Bilirubin direct& indirect, creatinin, ureum kidney & liver cell destruction had been measured from all of groups. The result shows that from eight parameters, in statistically, there are no significant differences between each treatment. The conclution is paliasa leaves extract still save in every treatment dosage.*

Key words : Toxicity, Electract Paliasa Leaves, Kidney

## Pendahuluan

Menurut susenas 1995 tercatat sekitar 32,5 % penduduk Indonesia memanfaatkan pengobatan dengan cara minum jamu sebagai obat tradisional. Dirjen Binkesmas Dep Kes, mengkatagorikan keahlian pengobatan tradisional adalah: menggunakan keterampilan ramuan obat tradisional, pendekatan ajaran agama & supranatural<sup>1</sup>. Pengobatan tradisional ini diatur dalam keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor 1076/MENKES/SK/VII/2003.

Pengobatan tradisional telah banyak dimanfaatkan oleh masyarakat, untuk terwujudnya derajat kesehatan yang optimal bagi masyarakat yang menggunakan pengobatan tradisional tersebut maka keamanan dari pengobatan perlu terus dibina, ditingkatkan, dikembangkan dan diawasi<sup>2</sup>. Salah satu obat tradisional yang banyak digunakan masyarakat khususnya masyarakat Sulawesi Selatan, menggunakan daun tumbuhan kayu paliasa sebagai obat penyakit kuning (hepatitis)<sup>3</sup>. Bila daun Paliasa ini dikembangkan sebagai fito farmaka, maka perlu dilakukan uji toksisitas untuk memperoleh keamanan kesehatan dalam menggunakannya.

Menurut WHO untuk melakukan uji sub toksisitas. Pemberian bahan uji digunakan minimal 3 tingkatan dosis yang berbeda. Tiga tingkatan dosis tersebut adalah: satu kelompok diberi bahan pelarut dari bahan uji dengan dosis yang tidak menimbulkan efek, satu dosis yang memberikan efek farmakologi dan satu atau lebih dosis yang menggambarkan hubungan dosis dengan efek toksik. Adapun lama pemberian bahan uji disesuaikan dengan lama pemakaian/ penggunaan klinis terlihat pada tabel 9<sup>4</sup>.

Menurut Hasil Penelitian Muhammad Tahir didapat LD<sub>50</sub> daun kayu Paliasa adalah sebesar ;  $18,5 \pm 1,70$  gr/kg bb<sup>5</sup>. Hasil penelitian dekok daun paliasa sebagai obat radang hati akut diperoleh hasil bahwa ekstrak daun paliasa dapat melindungi radang hati yang diakibatkan oleh CCl<sub>4</sub> (karbon tetraklorida) pada dosis : 500 mg/kg bb, 750 mg/kg bb & 1000 mg/kg bb<sup>6</sup>. Menurut Hasil Penelitian Ahmad Lalo, Eksrak methanol daun paliasa (*Melochia umbellata varietas deglabrata* (Houtt.) Stapf) paling efektif untuk memperbaiki fungsi hati mencit akibat pemberian karbontetraklorida<sup>7</sup>.

Hati merupakan alat tubuh terbesar yang beratnya 1200 – 1600 gram pada orang dewasa

\* Puslitbang Biomedis dan Farmasi

dan menempati hampir seluruh bagian atas kanan rongga abdomen, mulai dari sela intercostal kelima sampai pada lengkungan iga. Hati terdiri atas lobus kanan ialah terbesar kira-kira 3/5 hati, lobus kiri 3/10 hati dan sisanya 1/10 hati ditempati oleh lobus caudatus dan lobus quadratus. Hati diliputi oleh simpai yang dinamai simpai Glisson. Simpai ini berpadu dengan jaringan ikat intrahepatik. Hati dapat darah dari vena portae dan arteri hepatica. Darah ini disalurkan ke luar hati melalui vena hepatica. Empedu disalurkan dari hati ke duodenum melalui saluran empedu berkumpul dalam darah yang dinamai portahepatik<sup>8</sup>. Hati adalah tempat utama metabolisme obat dalam tubuh dan oleh karenanya benar jika dikatakan bahwa penyakit yang mempengaruhi hati adalah penyakit yang paling banyak mempengaruhi metabolisme. Hati yang merupakan organ terbesar dan secara metabolisme paling komplek di dalam tubuh, organ ini terlibat dalam metabolisme zat makanan serta sebagian besar obat dan toksikan<sup>8,9</sup>.

Salah satu untuk melihat kerusakan hati dapat dilihat melalui pemeriksaan mikroskopis yaitu melalui mikroskopis cahaya dapat mendeteksi berbagai jenis kelainan histologi, seperti perlemakan, nekrosis, sirosis, nodul hiperplastik, dan neoplasia. Mikroskop elektron dapat mendeteksi perubahan dalam berbagai struktur subsel. Pengamatan perubahan subsel, serta penemuan biokimia, sering berguna untuk menggambarkan cara kerja toksikan<sup>10</sup>.

#### **Klasifikasi dan nama daerah tanaman daun paliasa.**

##### **Klasifikasi<sup>7,11</sup>**

Kerajaan	: Plantae
Divisio	: Spermatophyta
Anak Divisio	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledoneae
Ordo	: Mal xales
Familia	: Sterculiaceae
Genus	: Kleinhovia
Spesies	: Kleinhovia hospital L

##### **Nama Daerah : <sup>11,12, 13</sup>**

Indonesia	: Betenuh
Sumatera (Lampung)	: Manjar
Jawa	: ubut, Lesmu, Senu, Weina, Kayu tahun, Katunanja, Tunala & Timanja. Mangar/ Bisnah (Madura)
Nusa Tenggara	: Katimala, Katimaljan (Bali), Klundang

	(Sumba), Kadanga (Flores)
Maluku	: Mjededo, Nguhulu (Halmahera), Ngaru, Kuhusu (Ternate)
Melayu	: Katimahar, Kimau
Sulawesi	: Kayu paliasa, Kauwasan (Makasar), Aju Pali, Palia (Bugis) Daun monto (Toraja)

#### **Metode Penelitian**

##### **Rancangan Penelitian**

Penelitian ini menggunakan Rancangan Acak Lengkap ( RAL), dengan 5 Tingkatan Dosis Perlakuan dan 6 Ulangan masing-masing perlakuan. Hewan percobaan yang di gunakan tikus putih jantan strain Wistar berumur 4 bulan, jumlah sampel dihitung menurut Rumus Federer<sup>5</sup>.

$T(n-1) \geq 15$  T = Jumlah perlakuan

$5(n-1) \geq 15$  n = jumlah ulangan minimal

$5n = 20$

$n = 4$

Berdasarkan perhitungan di atas, maka jumlah minimal tikus yang dibutuhkan adalah  $5 \times 4 = 20$  ekor. Pada penelitian ini digunakan 30 ekor tikus jantan umur 4 bulan, untuk mencegah terjadinya drop out.

#### **Penentuan Ekstrak Daun Paliasa dan Pemberian pada Tikus Coba.**

Ekstrak daun paliasa dilakukan dengan metode "maserasi" di laboratorium Hewan Coba pusat penelitian biomedis dan farmasi. Daun paliasa yang telah dikeringkan dalam oven pada suhu 40 derajat selsius kemudian dihaluskan menjadi bubuk. Bubuk paliasa (150 gr) direndam dalam alkohol 70% (750 ml) selama 3 hari, larutan tersebut sesering mungkin diaduk kemudian disaring. Filtrat yang diperoleh diuapkan dalam vacum rotary. Untuk pembuatan dosis Perlakuan ekstrak daun paliasa dicampur dengan aquades untuk melarutkannya. Ekstrak daun paliasa (EDP) diberikan kepada tikus secara oral terhadap semua kelompok. Pencekokkan dilakukan setiap hari sampai selama 3 bulan. Setelah itu semua tikus dibunuh serentak pada hari yang sama

#### **Uji Coba pada Tikus Jantan**

Percobaan menggunakan 30 ekor tikus jantan yang di bagi menjadi 5 kelompok sesuai variabel independen yang diambil secara acak, dan ditempatkan dalam satu kandang satu ekor.

Untuk menjaga subjektivitas peneliti, di dalam membagi subjek ke dalam masing-masing kelompok dilakukan random blok permutasi dan menggunakan soft ware.

- Kelompok I : 6 ekor diberi minum aquades (kontrol) perlakuan dosis 0 mg/kg bb
- Kelompok II : 6 ekor diberi ekstrak daun paliasa (perlakuan dosis 250 mg/kg bb)
- Kelompok III : 6 ekor diberi ekstrak daun paliasa (perlakuan dosis 500 mg/kg bb)
- Kelompok IV : 6 ekor diberi ekstrak daun paliasa (perlakuan dosis 750 mg/kg bb)
- Kelompok V : 6 ekor diberi ekstrak daun paliasa (perlakuan dosis 1000 mg/kg bb)

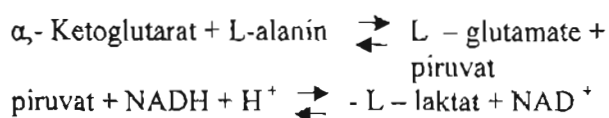
Makanan dan minuman diberikan secara ad-libitum, sebelumnya tikus di adaptasikan selama satu minggu. Selanjutnya masing-masing kelompok di beri perlakuan dengan ekstrak daun paliasa sesuai kelompok selama 3 bulan. Setelah pencekokkan berakhir selama 3 bulan, tikus dibius dengan ether untuk pemeriksaan variabel dependennya dan dalam keadaan pingsan darah tikus diambil dari jantung dengan menggunakan spuit, darah yang didapat dicentripuge. Setelah tikus mati maka organ hati dan ginjal diambil kemudian organ tersebut direndam ke dalam formalin 4% untuk pemeriksaan histopatologi

### Cara Pemeriksaan

#### 1. Pengukuran aktivitas enzim glutamate piruvat transaminas (SGPT).

Aktivitas enzim serum glutamate piruvat transaminase di ukur menurut uji uv kinetic, sesuai dengan metode Berg-meyer dan Horder (1980), Clin.Chim.Acta 105: 147 F (14).

Prinsip Pengukuran aktivitas enzim glutamate piruvat transaminas (SGPT) :



Reagensia :

- Bufet/substrat, larutan dipakai tanpa pengenceran, stabilitas : stabil pada suhu 2 – 8°C sampai daluarsa.
- Enzim/koezim, larutan 4 tablet reagen ini ke dalam botol (a)  
stabilitas : stabil selama 4 minggu pada suhu 2 – 8°C 5 hari pada suhu 15 – 25°C.

- $\alpha$  - ketoglutamat, larutan dipakai tanpa pengenceran.  
Stabilitas : stabil pada suhu 2 – 8°C sampai daluarsa.

### Bahan Pemeriksaan

Semua darah yang telah dimasukkan ke dalam tabung sentrifuge, darah yang diperoleh didiamkan ½ jam pada suhu kamar, kemudian disentrifuge dengan kecepatan 4000 rpm/menit untuk mendapatkan serumnya.

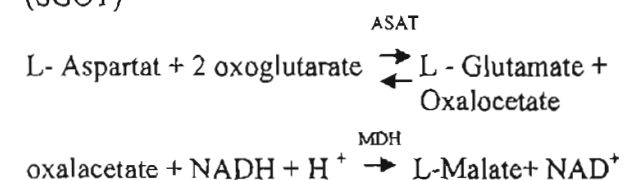
#### Cara Kerja :

- Panjang gelombang : 340 nm
- Kuvet : Diameter bagian dalam 1 cm
- Suhu Pengukuran : 25°C
- Faktor : 1746
- Ke dalam tabung reaksi dipipetkan:
  - ✓ Larutan reagen : 2,00 ml
  - ✓ Sampel serum : 0,20 ml
- Dicampur dengan baik, di inkubasi selama 1 menit pada suhu 25°C (termostat), kemudian ditambah  $\alpha$  - ketoglutamat 0,20 ml selanjutnya dicampur dengan baik dan sekaligus spektrofotometer dijalankan. Pembacaan nilai rata-rata aktivitas SGPT sampel dilakukan pada menit ke tiga.
- Batas pengenceran  
Apabila aktivitas enzim melebihi batas 305 u/l maka 50 ul sampel serum diencerkan dengan 500 ul larutan NaCl 0,9 % dan pemeriksaan diulang. Hasil dikalikan dengan 11. Serum yang sangat aktif dapat mengakibatkan nilai Pembacaan yang rendah, karena sebagian besar NADH sudah terpakai sebelum pengukuran. Dalam hal demikian serum harus diencerkan dengan cara di atas

#### 2. Serum Glutamat Oksalo Tranaminase (SGOT)

Metode rutin berdasarkan metode referensi dari Federasi Kimia Klinik Internasional (International Federation of Clinical Chemistry) IFCC.

Prinsip Serum Glutamat Oksalo Tranaminase (SGOT)



Kecepatan penurunan kadar NADH ditentukan secara fotometris dan berbanding lurus dengan aktivitas ASAT dalam bahan sampel.

Cara kerja: Ke dalam kuvet mikro di masukkan 1 ml serum dan 10 ml monoreagen, campur dengan baik dan setelah kira-kira 1 menit diukur absorbasinya pada 340 nm. Absorbansi dibaca setiap menit selama 3 menit pada suhu 37 ° C.

Perhitungan Aktivitas enzim =

$$(\Delta A/\text{menit}) \cdot F (U/l).$$

### 3. Billrubin

Bilirubin bereaksi dengan diazotized sulfanic acid dan membentuk suatu zat warna yang berwarna merah dalam larutan netral dan biru dalam larutan alkalin. Bilirubin glucoronides yang bias larut dalam air bereaksi langsung (direct), sedangkan bilirubin yang bebas (indirect) hanya akan bereaksi bila ada akselerator.

Cara kerja Billrubin di dalam tabung reaksi di pipet

	Sampel blanko	Sampel
1. Larutan Sodium Intrit	-	50 ul
2. Larutan Sulfanilik Acid	200 ul	200 ul
3. Akselerator	1000 ul	1000 ul
4. Serum	200 ul	200 ul

Dicampur dan setelah 5 menit, absorpsi dari sampel di ukur terhadap blanko sampel pada 578 nm. Perhitungan konsentrasi total bilirubin =  $\Delta A \times 10,5 \text{ mg/dl}$ .

### 4. Kreatinin

Prinsip: kreatinin dengan picric acid dalam larutan alkali membentuk senyawa yang berwarna kuning oranye. Picric acid dalam konsentrasi rendah, yang digunakan dalam metode ini, tidak menyebabkan pengendapan protein. Konsentrasi zat warna yang terbentuk dalam waktu reaksi yang tertentu merupakan ukuran dari konsentrasi kreatinin. Karena kreatinin dan picric acid bereaksi sangat cepat, reaksi-reaksi sampingan yang terjadi belakangan tidak mengganggu. Dengan demikian metode ini dapat dibedakan dari yang lain oleh spesifikasinya yang tinggi.

Cara kerja di dalam tabung reaksi di masukkan :

	Blanko	Sampel/ Standar
1. Sampel/Standar	-	50 ul
2. Aquades	50 ul	-
3. Mono Reagen	1000 ul	1000 ul

Campur dan kemudian tuangkanlah dengan segera ke dalam kuvet. Setelah 1 menit ukurlah absorpsi sampel (AS) dan standar (AST) pada 500 nm, tepat 2 menit sesudah pengukuran yang pertama, sentuh lagi absorpsi sampel (AS) dan standar (AST).

Perhitungan kreatinin ( mg/dl) =

$$\frac{\Delta A \text{ sampel}}{\Delta A \text{ std}} = X \text{ konsentrasi st}$$

### 5. Pemeriksaan Histopatologi hati

- Organ hati diambil seluruhnya dan di fiksasi dengan larutan formalin 4% minimal selama 24 jam.
- Masukkan sepotong jaringan hati setebal 4 – 6 mm ke dalam aseton 3 kali
- Setiap jam, kemudian dimasukkan ke dalam benzol 2 kali setiap 15 menit.
- Dilakukan parafinasi selama 1 – 2 jam, kemudian jaringan hati dicetak dalam paraffin.
- Jaringan hati dipotong dengan ketebalan 4 – 5 um dengan menggunakan mikrotom.
- Dilakukan pewarnaan hematoksin eosin sebagai berikut : celupkan slide jaringan hati ke dalam xylol I selama 5 – 10 menit kemudian xylol II selama 5 – 10 menit, alkohol 96% selama 3 – 5 menit, alkohol 70% selama 3 – 5 menit, aquades selama 5 menit, hematoksin selama 10 – 15 menit, air selama 10 menit alkohol asam 2 – 3 kali celup, air mengalir selama 10 menit, eosin 1% selama 3 menit, alkohol 70% 3 kali celup, alkohol 96% 3 kali celup, alkohol absolute 3 kali celup, kemudian di celup pada karbol xylol, xylol I, xylol II, selanjutnya ditutup dengan gelas penutup yang diberi balsem Canada.
- Pemeriksaan histopatologi dilakukan dengan mikroskop cahaya dengan pembesaran 40 kali dan 100 kali. Dalam menilai derajat kelainan histopatologi hati ini, digunakan kriteria yang telah

dikemukakan oleh Mitchell dkk.<sup>15</sup> Adapun kriteria tersebut adalah sebagai berikut:

- Derajat 0 : Normal
- Derajat 1 : Berupa ballooning, dan degenerasi eosinofilik dari Sitoplasma hepatosit sentrilobuler.
- Derajat 2 : Lesi nekrosis di sekitar zona sentrilobuler.
- Derajat 3 : Lesi nekrosis meluas dari daerah sentrilobuler sampai segitiga portal.
- Derajat 4 : Nekrosis jaringan hati massif.

### Analisis Data

Hasil Pemeriksaan dilakukan uji statistik dengan menggunakan Analisis of Varian (ANOVA) satu arah. Sebelum dilakukan uji ini, maka terlebih dahulu dilakukan uji normalitas data. Jika data tidak berdistribusi normal maka data akan diuji dengan menggunakan uji Kruskal-Wallis. Keputusan uji statistik dengan menggunakan batas kemaknaan  $P \leq 0,05$ . Bila terdapat perbedaan bermakna dan untuk menentukan kelompok mana yang berbeda, maka dilakukan uji lebih lanjut dengan uji berganda Daniel  $P \leq 0,05$ .<sup>7,8,9</sup>

### Hasil dan Pembahasan Ekstrak Daun Paliasa.

Dari sebanyak 1000 gr daun paliasa segar, setelah dikeringkan diperoleh 240 gr daun paliasa kering. Selanjutnya daun kering tersebut diekstraksi dengan metode maserasi menggunakan alkohol 70%, diperoleh ekstrak kasar seberat 2,64 gr.

#### 1. Glutamat Piruvat Transaminase

Enzim Glutamat Piruvat Transaminase (GPT) adalah salah satu enzim yang dihasilkan oleh intra sel hati. Enzim ini digunakan juga sebagai indikator kerusakan sel hati. Hasil pengukuran aktivitas GPT serum penelitian ini dapat di lihat pada table 1

Dari table 1 dijelaskan bahwa rata-rata aktivitas GPT serum tikus pada masing-masing kelompok perlakuan diperoleh  $14,37 \pm 3,65$  u/l pada kelompok kontrol ;  $15,08 \pm 3,93$  u/l pada kelompok dosis 250 mg/kg bb ;  $16,33 \pm 4,43$  u/l pada kelompok dosis 500 mg/kg bb ;  $18,76 \pm 3,72$  u/l pada kelompok 750 mg/kg bb;  $20,06 \pm 2,40$  u/l pada kelompok dosis 1000 mg/kg bb. Data ini menunjukkan bahwa semakin tinggi dosis ekstrak

daun paliasa yang diberikan, semakin tinggi pula aktivitas GPT, walaupun demikian, analisis statistik (Sidik ragam / Anova) diperoleh hasil bahwa perlakuan pemberian ekstrak daun paliasa tidak berpengaruh terhadap aktivitas GPT serum tikus. ( $p = 0,061$ ). Dengan demikian dapat dikatakan bahwa pemberian ekstrak daun paliasa hingga dosis 1000 mg/kg bb selama 12 minggu masih aman terhadap sel-sel hati.

#### 2. Glutamat Oxalo Transaminase

Hasil pengukuran aktivitas enzim glutamate oxalo transaminase (GOT) dapat dilihat pada table 2. Pada kelompok kontrol di dapat aktivitas GOT sebesar  $58,08 \pm 2,88$  u/l ; pada kelompok dosis 250 mg/kg bb sebesar  $59,92 \pm 2,94$  u/l ; pada kelompok dosis 500 mg/kg bb sebesar  $62,17 \pm 5,17$  u/l ; pada kelompok dosis 750 mg/kg bb sebesar  $61,38 \pm 2,43$  u/l ; dan pada kelompok 1000 mg/kg bb sebesar  $58,81 \pm 5,86$  u/l. Sebelum dilakukan analisis of varian maka terlebih dahulu dilakukan uji normalitas. Hasil uji normalitas variabel SGOT didapatkan nilai  $\chi^2$  pada  $df = 4$  sebesar 9,5 ( $p \leq 0,05$ ). Jadi dapat disimpulkan variabel ini berdistribusi tidak normal, oleh karena itu dapat di uji dengan Kruskal Wallis.

Hasil analisis statistik aktivitas Anova menunjukkan bahwa perlakuan pemberian ekstrak daun paliasa tidak berpengaruh terhadap aktivitas GOT serum tikus percobaan ( $p = 0,404$ ) seperti dijelaskan pada table 2. Dengan demikian dapat dikatakan bahwa pemberian ekstrak daun paliasa selama 12 minggu masih aman terhadap sel-sel hati.

#### 3. Bilirubin

##### a. Bilirubin Direk

Hasil pengukuran kadar bilirubin direk dari serum tikus percobaan dapat di lihat pada tabel 3. Rata-rata kadar bilirubin direk adalah:  $0,18 \pm 0,05$  mg/dl pada kelompok kontrol;  $0,18 \pm 0,05$  mg/dl pada kelompok kontrol;  $0,21 \pm 0,11$  mg/dl pada kelompok dosis 250 mg/kg bb ;  $0,26 \pm 0,13$  mg/dl pada kelompok dosis 500 mg/kg bb ;  $0,14 \pm 0,10$  mg/dl pada kelompok dosis 750 mg/kg bb ; dan  $0,24 \pm 0,05$  mg/dl pada kelompok dosis 1000 mg/kg bb.

Hasil analisis statistik (Sidik ragam/Anova) diperoleh hasil bahwa, perlakuan pemberian ekstrak daun paliasa selama 12 minggu tidak mempengaruhi kadar bilirubin direk ( $p = 0,239$ ).

**Tabel 1. Aktivitas SGPT Tikus Coba (  $\bar{X} \pm SD$  )**

AKTIVITAS SGPT (u/l)					
Perlakuan Dosis (mg/kg bb)					
Ulangan	0	250	500	750	1000
1	20,70	20,35	22,25	20,85	19,10
2	16,80	12,70	17,25	21,80	22,25
3	11,20	19,65	14,12	14,65	18,35
4	12,45	12,85	14,12	19,65	22,95
5	12,25	13,85	20,10	22,05	20,95
6	12,80	11,05	10,15	13,54	16,75
X	14,3667	15,0750	16,3317	18,7567	20,0583
SD	3,6515	3,9255	4,4287	3,7247	2,3976

Keterangan

- 0 : Kontrol dengan Aquades  
250 : Perlakuan Ekstrak Daun Paliasa (dosis 250 mg/kg bb)  
500 : Perlakuan Ekstrak Daun Paliasa (dosis 500 mg/kg bb)  
750 : Perlakuan Ekstrak Daun Paliasa (dosis 750 mg/kg bb)  
1000 : Perlakuan Ekstrak Daun Paliasa (dosis 1000 mg/kg bb)

**Tabel 2. Aktivitas SGOT Tikus Coba (  $\bar{X} \pm SD$  )**

AKTIVITAS SGOT (u/l)					
Perlakuan Dosis (mg/kg bb)					
Ulangan	0	250	500	750	1000
1	60,65	62,15	64,00	61,50	64,55
2	57,20	57,85	59,95	60,45	65,95
3	55,25	63,20	53,30	62,15	54,10
4	62,55	55,90	61,85	65,55	58,80
5	56,95	58,35	67,70	58,30	58,74
6	55,90	62,05	66,20	60,35	50,70
X	58,0833	59,9167	62,1667	61,3833	58,8067
SD	2,8774	2,9387	5,1745	2,4252	5,8632

Keterangan :

- 0 : Kontrol dengan Aquades  
250 : Perlakuan Ekstrak Daun Paliasa (dosis 250 mg/kg bb)  
500 : Perlakuan Ekstrak Daun Paliasa (dosis 500 mg/kg bb)  
750 : Perlakuan Ekstrak Daun Paliasa (dosis 750 mg/kg bb)  
1000 : Perlakuan Ekstrak Daun Paliasa (dosis 1000 mg/kg bb)

**Tabel 3. Hasil Pengukuran kadar Billirubin Direct Akibat Pemberian Ekstrak Daun Paliasa selama 3 Bulan (mg/dl)**

N	Dosis Ekstrak Daun Paliasa (mg/kg bb)				
	0	250	500	750	1000
1	0,14	0,31	0,33	0,11	0,24
2	0,14	0,31	0,32	0,30	0,30
3	0,26	0,28	0,17	0,25	0,16
4	0,21	0,05	0,27	0,07	0,31
5	0,16	0,10	0,42	0,05	0,24
6	0,21	0,24	0,07	0,11	0,24
X	0,18	0,21	0,26	0,14	0,24
SD	0,0480	0,1126	0,1252	0,1021	0,0538

Keterangan :

- 0 : Kontrol dengan Aquades  
250 : Perlakuan Ekstrak Daun Paliasa (dosis 250 mg/kg bb)  
500 : Perlakuan Ekstrak Daun Paliasa (dosis 500 mg/kg bb)  
750 : Perlakuan Ekstrak Daun Paliasa (dosis 750 mg/kg bb)  
1000 : Perlakuan Ekstrak Daun Paliasa (dosis 1000 mg/kg bb)

#### b. Bilirubin In-direk

Hasil pengukuran bilirubin In-direk dari serum tikus percobaan dapat di lihat pada tabel 4. Rata-rata kadar bilirubin In-direk pada kelompok kontrol adalah :  $0,14 \pm 0,09$  mg/dl ; kelompok dosis 250 mg/kg bb adalah :  $0,15 \pm 0,12$  mg/dl ; kelompok dosis 500 mg/kg bb adalah :  $0,11 \pm 0,10$  mg/dl ; kelompok dosis 750 mg/kg bb adalah :  $0,13 \pm 0,08$  mg/dl ; dan kelompok dosis 1000 mg/kg bb adalah :  $0,075 \pm 0,06$  mg/dl.

Analisis statistik (Kruskal - Wallis) diperoleh hasil bahwa, perlakuan pemberian ekstrak daun paliasa selama 3 bulan tidak mempengaruhi kadar bilirubin In-direk ( $p = 0,765$ ). Ditinjau dari hasil pengukuran bilirubin direk maupun In-direk menunjukkan bahwa ekstrak daun paliasa tidak mempengaruhi kadar bilirubin tersebut. Sehingga dapat pula dikatakan bahwa sel-sel hati aman terhadap ekstrak daun paliasa.

#### 4. Kadar Ureum

Hasil pengukuran kadar ureum dari serum tikus percobaan dapat dilihat pada tabel 5, Rata-rata kadar ureum pada kelompok kontrol adalah :  $2,06 \pm 0,17$  mg/dl ; pada kelompok dosis 250 mg/kg bb adalah :  $2,15 \pm 0,20$  ; pada kelompok dosis 500 mg/kg bb adalah :  $2,15 \pm 0,24$  ; pada kelompok dosis 750 mg/kg bb adalah :  $2,18 \pm 0,27$  ; pada kelompok dosis 1000 mg/kg bb adalah :  $2,24 \pm 0,25$ .

Hasil uji normalitas variabel kadar ureum didapatkan nilai  $\chi^2$  pada  $df = 4$  sebesar 9,5 ( $p \leq 0,05$ ). Jadi dapat disimpulkan variabel ini berdistribusi tidak normal, oleh karena itu dapat di uji dengan Kruskal Wallis.

Hasil analisis statistik Kruskal - Walis diperoleh hasil bahwa, perlakuan pemberian ekstrak daun paliasa selama 12 minggu tidak mempengaruhi kadar Ureum serum ( $p = 0,078$ ).

**Tabel 4. Hasil pengukuran kadar bilirubin In-direk setelah pemberian ekstrak daun paliasa selama 3 bulan (mg/dl).**

N	Perlakuan dosis (mg/kg bb)				
	Kontrol 0	Dosis I 250	Dosis II 500	Dosis III 750	DosisIV 1000
1	0,06	0,05	0,09	0,16	0,03
2	0,13	0,12	0,14	0,03	0,01
3	0,30	0,04	0,05	0,03	0,19
4	0,11	0,30	0,03	0,21	0,09
5	0,18	0,29	0,05	0,19	0,08
6	0,05	0,08	0,31	0,17	0,05
X	0,14	0,15	0,11	0,13	0,75
SD	0,09	0,12	0,10	0,08	0,06

**Tabel 5. Hasil pengukuran kadar Ureum setelah pemberian ekstrak daun paliasa selama 3 bulan (mg/dl).**

N	Perlakuan dosis (mg/kg bb)				
	Kontrol 0	Dosis I 250	Dosis II 500	Dosis III 750	DosisIV 1000
1	1,99	2,33	1,90	2,09	1,92
2	1,90	1,97	2,02	2,54	2,57
3	2,03	1,91	2,05	1,87	2,04
4	2,00	2,23	2,07	2,08	2,18
5	2,05	2,09	2,37	2,05	2,24
6	2,38	2,39	2,53	2,48	2,51
X	2,06	2,15	2,15	2,18	2,24
SD	0,17	0,20	0,24	0,27	0,25

## 5. Kadar Kreatinin

Hasil pengukuran kreatinin tikus percobaan dapat di lihat pada tabel 6. Rata-rata kadar kreatinin pada kelompok kontrol adalah :  $0,45 \pm 0,06$  mg/dl ; kelompok dosis 250 mg/kg bb adalah :  $0,50 \pm 0,10$  mg/dl ; kelompok dosis 500 mg/kg bb adalah :  $0,51 \pm 0,08$  mg/dl ; kelompok dosis 750 mg/kg bb adalah :  $0,49 \pm 0,07$  mg/dl ; dan kelompok dosis 1000 mg/kg bb adalah :  $0,54 \pm 0,08$  mg/dl .

Analisis statistik (Sidik Ragam/ Anova) diperoleh hasil bahwa, perlakuan pemberian ekstrak daun paliasa selama 3 bulan tidak mempengaruhi kadar Kreatinin serum ( $P= 0,393$ ). Ditinjau dari hasil pengukuran kadar ureum maupun kreatinin

menunjukkan bahwa ekstrak daun paliasa tidak mempengaruhi kadar ureum dan kreatinin tersebut. Sehingga dapat pula dikatakan bahwa sel-sel ginjal aman terhadap ekstrak daun paliasa.

## 6. Histopatologi Hati dan Ginjal

Hasil histopatologi hati dan ginjal dapat di lihat pada tabel 7 Dari data tersebut terlihat bahwa pada organ hati maupun ginjal dari semua kelompok perlakuan menunjukkan substansi yang tidak berbeda. Hati dan Ginjal pada semua kelompok mengalami nekrosis ringan. Keadaan ini tidak disebabkan oleh perlakuan (pemberian ekstrak daun paliasa) melainkan sudah terinfeksi sebelum pemberian perlakuan.

**Tabel 6. Hasil Pengukuran kadar Kreatinin Akibat Pemberian Ekstrak Daun Paliasa selama 3 Bulan**

N	Dosis Ekstrak Daun Paliasa (mg/kg bb)				
	0	250	500	750	1000
1	0,420	0,425	0,550	0,485	0,570
2	0,410	0,345	0,520	0,365	0,510
3	0,410	0,580	0,505	0,530	0,555
4	0,480	0,600	0,435	0,555	0,395
5	0,560	0,535	0,630	0,505	0,608
6	0,415	0,475	0,410	0,452	0,565
X	0,4492	0,4958	0,5100	0,4850	0,5367
SD	0,0605	0,0964	0,0800	0,0675	0,0749

Keterangan :

0 : Kontrol dengan Aquades

250 : Perlakuan Ekstrak Daun Paliasa (dosis 250 mg/kg bb)

500 : Perlakuan Ekstrak Daun Paliasa (dosis 500 mg/kg bb)

750 : Perlakuan Ekstrak Daun Paliasa (dosis 750 mg/kg bb)

1000 : Perlakuan Ekstrak Daun Paliasa (dosis 1000 mg/kg bb)

**Tabel 7. Hasil pengamatan histopatologi hati dan ginjal tikus coba pada semua kelompok dosis**

Jenis Kerusakan	I	II	III	IV	V
Hati normal	+	+	+	+	+
Ginjal: focus kecil chronic interstitial nepritis	+	+	+	+	+
Ginjal: multifokus protein cast dalam tubuli	+	+	+	+	+
Ginjal: multifokus individual ephitelium tubuli	+	+	+	+	+
Necrosis ringan					

**Tabel 8. Acuan lama pemberian bahan untuk uji toksisitas subkronik pada hewan coba**

Lama pemakaian klinis/manusia	Lama pemberian pada uji toksisitas/hewan coba
Dosis sekali minum atau dosis yang diulang kurang dari satu minggu	Lama pemberian bahan uji pada hewan coba 2 minggu-1 bulan
Pemberian dosis berulang antara satu sampai 4 minggu	Lama pemberian bahan uji pada hewan coba 4 minggu – 3 bulan
Pemberian dosis berulang antara 1 – 6 bulan	Lama pemberian bahan uji pada hewan coba 3 – 6 bulan
Pemberian dosis berulang lebih dari 6 bulan	Lama pemberian bahan uji pada hewan coba 9 – 12 bulan

Catatan : Pemberian bahan uji untuk hewan coba 7 hari dalam 1 minggu

Sumber : WHO



## Kesimpulan

1. Ekstrak daun paliasa (*Kleinhovia hospita* Linn) hingga dosis 1000 mg/kg bb tidak mempengaruhi kadar SGPT, SGOT & Bilirubin. Dengan demikian dapat dikatakan bahwa fungsi hati masih dalam batas aman.
2. Demikian pula terhadap parameter kreatinin dan ureum serum sebagai fungsi ginjal, juga masih tergolong aman.
3. Secara mikroskopis hati dan ginjal tikus percobaan dari 5 kelompok perlakuan tidak berbeda karena semua ginjal menunjukkan pernah terinfeksi atau mengalami kerusakan saat atau sebelum perlakuan, yang tidak dapat dihubungkan dengan beda perlakuan yang berlangsung.

## Saran

Disarankan penelitian lanjutan terhadap uji toksikologi kronis dan uji klinis.

## Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih saya sampaikan kepada Kepala Pusat Penelitian Biomedis Dan Farmasi, Badan Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, laboratorium hewan coba yang telah memberikan kesempatan pada peneliti untuk melakukan penelitian ini, serta kepada Riset Pembinaan kesehatan yang telah mendanai berjalannya penelitian ini. Kepada Kepala Bagian Patologi Anatomi Universitas Indonesia terutama hasil mikroskopis perhitungan kerusakan sel hati sehingga dapat memberikan gambaran hasil penelitian yang lebih nyata.

## Daftar Pustaka

1. Azrol Azwar: *Majalah Sentra Pengembangan dan Penerapan Pengobatan Tradisional (Sentra P3T)*. Departemen kesehatan Republik Indonesia, 2003.
2. Menteri Kesehatan Republik Indonesia Keputusan Menteri Kesehatan. Republik Indonesia nomor 1067/MENKES/SK/VII/2003. Tentang Penyelenggaraan Pengobatan Tradisional. 2003
3. Pramono, S., Ngatijan., Sudarsono, S., Budiono dan Pujoerianto, A : *Obat*

*Tradisional Indonesia I Pusat Penelitian Obat Tradisional UGM, Yogyakarta 1988 – h.18.*

4. World Health Organization (*Research Guidelines For Evaluating The Safety And Efficacy Of Herbal Medicines*) Regional Office For the Western Pasific Manila 1993 - h.18.
5. Muhamad Tahir, *Penentuan LD<sub>50</sub> infus daun kayu paliasa (Kleinhovia hospita Linn) pada binatang percobaan mencit.* (Dalam Skripsi) Fakultas MIPA UNHAS, Makasar, 1993.
6. Rafliizar, et al., *Dekok Daun Paliasa (Kleinhovia hospita Linn) Sebagai Obat radang Hati Akut* (dalam laporan akhir) Puslitbang Pemberantas Penyakit Badan litbang Kes Dep-Kes RI Jakarta. 2000.
7. Lalo, A., *"Perbandingan Efek Ekstrak Metanol Berbagai Jenis Daun Paliasa Terhadap Fungsi Hati Mencit Jantan"*, (Dalam Skripsi) Unhas Makasar, 2002.
8. Sherlock, Sheila, *Diseases of liver and Biliary System*, 9<sup>th</sup> ed., Blackwell Scientific Publications, London, 1979, 299 – 300.
9. Gibson, G.G., Skett P., *Pengantar Metabolisme Obat*, Penerbit UI, Jakarta, 1991- h, 150 – 60.
10. Lu, F.C., *"Toksikologi Dasar"*, Edisi Kedua, UI-Press, Penerjamah Edi Nugroho, 1995 - 206, 211.216.
11. Perry, L.M., *"Medical Plants of East & South Asia"*, The MIT Press, Cambridge, Massachusetts and London England, 1980 – h. 398-400.
12. Heyne, K., *"Tumbuhan Berguna Indonesia"*, Cetakan Pertama, Jilid III, Terjemahan Badan Litbang Kesehatan Kehutanan, Penerbitan Departemen, Jakarta, 1987 – h, 1352.
13. Hanum, I.F., L.J.G. Van den Maesen (eds) (1997), *"Plant Resources of South East Asia"*, No.11. Prosea, Bogor, Indonesia, 1997 – h.166.
14. Gotz W. *Diagnosis of Hepatic Disease : Liver Test*. Germany : GIT Verlag Ernst Glebeler, 1980 : 19 – 43.
15. Mitchell, Mc, Schenkens S, Avant GR, Speg K. *Cimetidine protects against acetaminophen hepatotoxicity in rats*. Gastroenterolog 1981 ; 81 : 1052 – 60.

## Perhitungan Statistik Kadar Billirubin In-Direk

Nilai kadar Billirubin In-direk dalam ranking

I (dosis 0)	II ( dosis 250)	III (dosis 500)	IV (dosis 750)	V (dosisi 1000)
13	10	16,5	22	4
20	19	21	4	1
4	7	10	4	25,5
18	29	4	27	16,5
24	28	10	25,5	14,5
10	14,5	30	23	10

R : 89                      107,5                      91,5                      105,5                      71,5

$$K = \frac{89^2}{6} + \frac{107,5^2}{6} + \frac{91,5^2}{6} + \frac{105,5^2}{6} + \frac{71,5^2}{6} = 7348,67$$

$$\chi^2 = \frac{12 \times 7348,67}{30 \times 31} - 3(31) = \frac{88184}{930} - 93$$

$$= 1,82$$

Bila digunakan  $\alpha = 0,05$  maka menurut table  $\chi^2 0,05$

df = 5-1 = 4  $\chi^2 = 9,5$  ( $p \leq 0,05$ ) Kadar Billirubin In-direk dari masing masing perlakuan menunjukkan nilai yang sama dari lima kelompok tikus coba.

## Perhitungan Statistik Kadar Ureum Serum

Nilai kadar Ureum serum dalam ranking

I (dosis 0)	II ( dosis 250)	III (dosis 500)	IV (dosis 750)	V (dosisi 1000)
7	22	2,5	17,5	5
2,5	6	9	29	30
10	4	12,5	1	11
8	20	15	16	19
14	17,5	23	12,5	21
24	25	28	26	27

R : 65,5                      94,5                      90                      102                      113

$$K = \frac{65,5^2}{6} + \frac{94,5^2}{6} + \frac{90^2}{6} + \frac{102^2}{6} + \frac{113^2}{6} = 7415,58$$

$$\chi^2 = \frac{12 \times 7415,58}{30 \times 31} - 3(31) = \frac{88987}{930} - 93$$

$$= 2,68$$

Bila digunakan  $\alpha = 0,05$  maka menurut table  $\chi^2 0,05$

df = 5-1 = 4  $\chi^2 = 9,5$  ( $P \leq 0,05$ ) Kadar Ureum serum dari masing masing perlakuan menunjukkan nilai yang sama dari lima kelompok tikus coba.



**UCAPAN TERIMA KASIH  
KEPADA MITRA BESTARI PADA VOLUME XIX TAHUN 2009**

1. dr. Endang R Sedyaningsih, MPH, Dr.PH, Puslitbang Biomedis dan Farmasi, Jakarta
2. Prof. Riset Dr. M. Soedomo, Konsultan World Health Organization (WHO) Representative to Indonesia, Jakarta
3. Prof. Riset Supratman Sukowati, Ph.D, Puslitbang Ekologi dan Status Kesehatan, Jakarta
4. Dra. Anny Victor Purba, M.Sc, Ph.D, Puslitbang Biomedis dan Farmasi, Jakarta
5. dr. Emiliana Tjitra, M.Sc, Ph.D, Puslitbang Biomedis dan Farmasi, Jakarta
6. Soeharsono Soemantri, M.Sc, Ph.D, Konsultan, Jakarta
7. dr. Suhardi, MPH, Puslitbang Biomedis dan Farmasi, Jakarta
8. Siti Sundari, MPH, D.Sc, Puslitbang Sistem dan Kebijakan Kesehatan, Jakarta
9. Dra. Martuti Wiryosaputro, MM, Puslitbang Sistem dan Kebijakan Kesehatan, Jakarta
10. Atmarita, MPH, Dr.PH, Puslitbang Biomedis dan Farmasi, Jakarta
11. Dra. Retno Gitawati, MS, Apt, Puslitbang Biomedis dan Farmasi, Jakarta
12. dr. Suryadi Gunawan, MPH, Pakar IAKMI, Jakarta
13. drg. Sekartuti, M.Kes, Puslitbang Biomedis dan Farmasi, Jakarta
14. dr. Christiana M Kristanti, MS, Puslitbang Biomedis dan Farmasi, Jakarta
15. dr. Soewarta Kosen, MPH, Dr.PH, Puslitbang Sistem dan Kebijakan Kesehatan, Jakarta
16. D. Anwar Musadad, SKM, M.Kes, Puslitbang Ekologi dan Status Kesehatan, Jakarta
17. Dra. Lucie Widowati, M.Si, Apt, Puslitbang Biomedis dan Farmasi, Jakarta
18. Dra. Yun Astuti Nugroho, Puslitbang Biomedis dan Farmasi, Jakarta
19. Drs. Ondri Dwi Sampurno, M.Si, Apt, Puslitbang Biomedis dan Farmasi, Jakarta
20. Dr.drg. Magdarina Destri Agtini, M.Sc, Puslitbang Biomedis dan Farmasi, Jakarta



# INDEKS SUBYEK

## MEDIA PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN KESEHATAN

### VOLUME XIX TAHUN 2009

- Aedes, 71
- Anemia, 116
- Antibody, 125
- Asymptomatic, 125
- Avian influenza, 125
- B. thuringiensis* H-14, 61
- Basic Health Research, 165
- Biochemical assays, 154
- Blood circulation and respiration, 33
- Breast cancer, 9
- Breastfeeding, 1
- Breeding habitat, 71
- Budaya, 42
- Camelia sibes* (Linn), 199
- Caries experience, 144
- Carpal tunnel syndrome, 109
- Chloride, 101
- Containers characteristic, 71
- DMF-T, 144
- DQS method, 15
- Electract *paliasa* leaves, 206
- Environment, 101
- Environmental health and mainstream, 77
- Ethanol extract 50% of *keladi tikus* root, 9
- Ethno botany, 185
- Factor determinant, 165
- Fish poison, 101
- Food consumption, 174
- Geography, 101
- Goitrogenic substance, 101
- Green tea, 199
- Health, 77
- Healthy, 194
- Husband's knowledge about danger sign  
at pregnancy time, 89
- Hypertension, 174
- Ibu Papua, 42
- Immunization, 15
- Industrial worker, 116
- Karakteristik, 42
- Kematian Anak, 42
- Kidney, 206
- Knowledge attitude practice, 109
- Kunze, 199
- LC<sub>50</sub>, 9
- Lethal concentration (LC), 61
- Lore Lindu National Park, 185
- Low income, 174
- Lymphatic filariasis, 132
- Malaria vectors, 154
- MCF-7 cell, 9
- Medical plant, 185
- Menopause, 194
- Menstrual period, 194
- Mining area, 25
- Mosquito, 61
- Mosquitoes resistance mechanism, 154
- Neonates, 89
- Partus, 89
- Pekurehua tribes, 185
- Performance treatment index / PTI, 144
- Perilaku, 42
- Postpartus, 89
- Public health, 25
- Quality, 15
- Required treatment index/RTI, 144
- Residual pesticide, 54
- Rice, 54
- Risk factor, 116
- Safety, 199
- The role of the community, 132
- Toxicity, 206
- Toxicology, 199
- Traditional healer's ingredients, 33
- Typhus, 165
- Under to children, 1
- Weaning time, 1
- Woman, 194
- Worker, 109

**INDEKS PENULIS**  
**MEDIA PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN KESEHATAN**  
**VOLUME XIX TAHUN 2009**

Antonius Yudi K, 174

Asri Werdhasari, 174

Blondine Ch. P, 61

Budi Nuratmi, 199

D. Mutiatikum, 54

Delima, 109

Dian Sundari, 199

Endang R. Sedyaningsih, 125

F. I. Windadri, 185

F. X. Sintawati, 25

Hadi Siswanto, 77

Harfia Mudahar, 9

Ingan Tarigan, 15

Inswiasri, 25

Krisna Nur. AP, 125

Lannywati Ghani, 165

Lannywati Ghani, 194

Leny Indrawati, 174

Li Solihah, 89

Lucie Widowati, 9

Lusianawaty Tana, 109

M. Hasyimi, 71

M. Sudomo, 132

M. Wien Winarno, 199

Magdarina Destri Agtini, 144

Maria Holly Herawati, 165

Marice Sihombing, 116

Mujiono, 154

Nanny Harmany, 71

Pangestu, 71

Qomariah Alwi, 42

Raflizar, 208

Sa'roni, 33

Sihadi, 1

Siti Susiarti, 185

Sri Poedji Hastoety Djaiman, 1

Sukati Saidin, 101

Sukmayati. A, 54

Suskamdani, 154

Tri Ramadhani, 132

Vivi Setiawaty, 125

Widiarti, 154

Woro Riyadina, 109

Woro Riyadina, 116

Y. Purwanto, 185